

РОЛЬ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И ЕГО ГЕНОВ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Подпалов В.П., Розум Л.А.

Государственный медицинский университет, г. Витебск

Эндотелий является ключевой структурой, поддерживающей баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией сосудов. В эндотелии синтезируется ряд факторов релаксации, основным представителем которых является оксид азота (NO) или эндотелиальный фактор релаксации, а также простациклин. Констрикторными агентами, синтезируемыми сосудистым эндотелием, являются эндотелины, простаноиды, ангиотензин II [2]. Рядом исследований показано, что дисфункция эндотелия при гипертензии может иметь наследственный характер, который определяется функцией следующих генов: геном ангиотензиногена, геном ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), рецептором ангиотензина II 1-го типа, NO-синтазой, геном эндотелина-1 и его рецепторами [1,3,4].

Вероятное участие гена ангиотензиногена в развитии артериальной гипертензии определяется тем, что ангиотензиноген является субстратом и предшественником ангиотензинов I и II и его концентрация в плазме крови важна для образования ангиотензина I. Ген ангиотензиногена был картирован в 1-й хромосоме.

АПФ осуществляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который в свою очередь является одним из наиболее мощных вазоконстрикторов. Локализацию и основные функции АПФ в организме можно представить следующим образом:

- эндотелий кровеносных сосудов легких, мозга, периферических сосудов (поддержание тонуса резистивных сосудов);
- сердечная ткань (регуляция сократительной функции миокарда, рост кардиомиоцитов и развитие гипертрофии сердца);
- кровь, мононуклеарные клетки, Т-лимфоциты и фибробласты (генерализованное образование ангиотензина II, участие в регуляции роста сосудов, процессов пролиферации);
- в эпителиальных клетках – ресничная кайма, почки, плацента, кишечник (регуляция транспортных и адсорбционных процессов);
- в тканях мозга – эндотелий сосудов мозга, тела и аксоны нервных клеток (поддержание тонуса сосудов мозга, связь с наследственными психическими заболеваниями);
- семенная жидкость и репродуктивные органы (наиболее высокая активность АПФ).

В микрососудах АПФ расположен на мембранах клеток. Циркулирующие молекулы АПФ попадают в кровь, отделяясь от тканевых гликопротеидов. АПФ осуществляют инактивацию брадикинина, который является одним из стимуляторов выделения эндотелием *NO* – основного эндотелиального фактора релаксации. Ген АПФ картирован в хромосоме 17q23.

В литературе есть данные об ассоциации полиморфизма гена АПФ с гипертензией, гипертрофией левого желудочка [3].

Описаны четыре вида рецепторов ангиотензина II. Рецепторы ангиотензина II 1-го типа (РАТ-1), расположенные на эндотелии сосудов, опосредуют все основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина. Активация РАТ-1 приводит к росту клеток: увеличивается экспрессия тромбоцитарного фактора роста и основного фактора роста фибробластов, а также антипролиферативного фактора (трансформирующего фактора роста β_1) и вызывает индукцию эндотелина-1 и инсулиноподобного фактора роста. Введение экзогенных нитратов и применение эстрогенов снижают уровень экспрессии гена рецептора РАТ-1, а его увеличение наблюдается при гиперинсулинемии, избыточной солевой нагрузке. Можно предположить, что изменения экспрессии или структуры РАТ-1 за счет полиморфизма его гена приведут к изменениям регуляции сосудистого тонуса или пролиферации элементов сосудистой стенки, поэтому ген РАТ-1 рассматривается как один из наиболее перспективных генов-кандидатов (т.е. генов, участвующих в развитии болезни), связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями[1].

NO – основной эндотелиальный фактор релаксации, вызывающий расслабление гладкомышечной мускулатуры сосудов и таким образом участвующий в поддержании тонуса сосудистой стенки. Оксид азота синтезируется из L-аргинина с помощью семейства ферментов *NO*-синтетаз в ряде тканей. В это семейство входят конституциональные *NO*-синтетаза нервной ткани (ген картирован в хромосоме 12q24), *NO*-синтетаза 3-го типа, или эндотелиальная *NO*-синтетаза, участвует в синтезе *NO* эндотелием и регуляции сосудистого тонуса (ген локализован в хромосоме 7q35-36), которые экспрессируются постоянно и в условиях физиологической нормы, и при патологии. *NO*-синтетаза 3-го типа (эндотелиальная), возможно, участвует и в патогенезе ИБС, поскольку *NO* угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток, а также агрегацию тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию. Все это позволяет предположить наличие связи полиморфизма гена *NO*-синтетазы 3-го типа с такими заболеваниями, как артериальная гипертензия и ИБС [4].

Одними из наиболее мощных вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды эндотелины. Самый изученный представитель этого класса – эндотелин-1. В физиологических концентрациях он дей-

ствует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких концентрациях эндотелин-1 активизирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию меди [5]. Основными стимулами, вызывающими экспрессию гена эндотелина в эндотелиальных клетках, являются гипоксия, ишемия. Экспрессия эндотелина возрастает при атеросклерозе, эндотелиальной дисфункции коронарных артерий. Вазоконстрикторная активность эндотелина-1 позволяет также предположить его роль в патогенезе артериальной гипертензии [6].

Таким образом, накоплено много сведений о сложном строении эндотелия, о роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса, а также его роли в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Однако, сведений о генетической природе артериальной гипертензии явно недостаточно. Можно предположить, что выявленные гены, а также их мутации, найденные к настоящему времени, в какой-то степени могут определять течение артериальной гипертензии и сроки развития осложнений. Представляет интерес дальнейшее изучение полиморфизма генов эндотелиальных факторов, в том числе и не названных выше, таких как рецепторы, регулирующие экспрессию NO-синтазы, генов адреномедулина, натрий-уретического пептида С-типа. Является очень интересным находящееся в самом начале становления направление, посвященное изучению особенностей действия лекарственных препаратов на состояние эндотелия и его генов.

Литература

1. Минушкина Л.О., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии // Кардиология. -2000. -№3. - С.68-76.
2. Vanhoutte P.M. Other endothelium-derived vasoactive factors. //Hypertension. -1998. -1. -Pt2.-342-348.
3. O'Donnell C.J., Lindpaintner K., Larson M.G. et al. The ACE Deletion Insertion Polymorphism and Hypertension: an Association Analysis in the Framingham Heart Study //College Cardiology, 46-th An. Scientific Session. - 1997. - Abstr. – P.724-732.
4. Sase K., Michel T. Expression and Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase // Trends Cardiovasc Med.- 1997. - №7. – P.28-37.
5. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis // Eur Heart J.- 1997.- 18:Suppl.- E:E19-E29.
6. Schiffrin E.L. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy // Hypertension. - 1995. – №25. – P.1135-1143.